



La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de benzylamines, leurs sels, leur procédé de fabrication et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

5

L'athérosclérose est une maladie dégénérative artérielle considérée comme une des causes importantes des maladies artérielles coronaires et cérébrales, qui sont parmi les causes de mortalité principale à l'heure actuelle. L'athérosclérose commence par un dépôt de lipide dans la paroi des vaisseaux et conduit aux symptômes cliniques tels que l'ischémie cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine ou encore l'athérosclérose cérébrale. L'intérêt pour la thérapeutique hypolipémiante réside dans le lien entre les taux de lipides sanguins et l'athérosclérose. (The hypolipaeemics Report, SCRIP, 1-9, 1989). En particulier, de nombreuses études épidémiologiques et expérimentales ont montré et confirmé la relation positive continue entre cholestérolémie et risque coronarien. Des essais thérapeutiques ont permis de montrer que la baisse des taux de cholestérol par un régime alimentaire ou un médicament peut diminuer ce risque coronarien. Les bénéfices existent chez les hommes et les femmes, chez les jeunes et les personnes âgées, chez ceux qui ont un risque coronarien élevé du fait de leur cholestérolémie des LDL et ceux qui ont un risque modérément élevé (B. Jacotot, F. Delahaye, Arch. Mal. Coeur, 85 (111), 83-86, 1992). Il est généralement admis que, chez l'homme, plus de 50 % du cholestérol est issu de la biosynthèse de novo. Aujourd'hui, des inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol et, plus précisément, de l'enzyme HMGCo-A-réductase sont utilisés comme agents thérapeutiques chez l'homme (par exemple la simvastatine, la lovastatine ou la pravastatine ; cf P.A. Mc Carthy, Med. Res. Rev. 13, 139-159, 1993; A. Endo, J. Lipid. Res. 33, 1569-1582, 1992).

Toutefois, comme l'enzyme HMGCo-A-réductase est située très en amont dans la biosynthèse du cholestérol, les inhibiteurs de cet enzyme sont susceptibles d'inhiber également la formation d'autres métabolites biologiques importants tels que le dolichol, l'ubiquinone, l'isopentenyl adénine ou les protéines farnésylées ou géranyl-géranylées. Des inhibiteurs de squalène époxydase (une enzyme indispensable dans la biosynthèse du cholestérol mais située bien plus en aval que la HMGCo-A-réductase) devraient permettre d'éviter ces problèmes tout en gardant une très bonne activité hypocholestérolémiante. Quelques composés ont été décrits comme inhibiteurs de squalène époxydase d'origine fongique tels que certaines allyl-benzylamines (naftifine ou terbinafine, N.S. Ryder, Biochem. Soc. Trans., 19, 774-777, 1991) et de

squalène époxydase de mammifères tels que des dérivés de squalène (Chemtracts-Org. Chem. 5, 27-30, 1992, Prestwich et coll. J. Am. Chem. Soc. 113, 9674-9675, 1991; W. Moore et coll. J. Am. Chem. Soc. 114, 360-361, 1992, W. Von Sickle, Lipids, 27, 157-160, 1992). ou de nouvelles benzylallylamine telles que le NB-598 (J. Biol. Chem., 265, 18075-18078, 1990) capable de moduler la biosynthèse du cholestérol dans les cellules (J. Biol. Chem., 266, 13171-13177, 1991) et d'exercer un effet hypocholestérolémiant chez le chien (Atherosclerosis, 88, 183-192, 1991).

10

Les progrès récents dans les recherches sur la prévention de l'athérosclérose suggèrent que, si un taux élevé de LDL (associé à un taux élevé de cholestérol) est un facteur de risque, la qualité de ces mêmes LDL intervient elle aussi dans la formation de la plaque athéromateuse. C'est ainsi qu'il a été démontré (D. Steinberg, New England J. Med. 320, 915-924, 1989) que l'oxydation des LDL leur confère un certain nombre de caractéristiques qui peuvent initier la formation de cellules spumeuses, point de départ des lésions de l'athérosclérose (S. Parthasarathy, S. Rankin, Prog. Lipid. Res. 31, 127-143, 1992; S. Parthasarathy, D. Steinberg, J. Witztum, Ann. Rev. Med. 43, 219-225, 1992; Rengström et coll., Lancet, 339, 1183-1186, 1992; J.L. Witztum, D. Steinberg, J. Clin. Invest. 88, 1785-1792, 1991; U.P. Steinbrecher, Clin. Cardiol. 14, 865-867, 1991; H. Hoff, J. O'Neil, Klin. Wochenschr. 69, 1032-1038, 1991; M. Aviram, Atherosclerosis, 98, 1-9, 1993). De nombreuses études avec des antioxydants tels que la vitamine C, la vitamine E ou le β -carotène, ou encore le probucol suggèrent que ces dérivés peuvent jouer un rôle dans la prévention de l'athérosclérose en diminuant la susceptibilité des LDL pour l'oxydation (W.S. Harris, Clin. Cardiol. 15, 636-640, 1992).

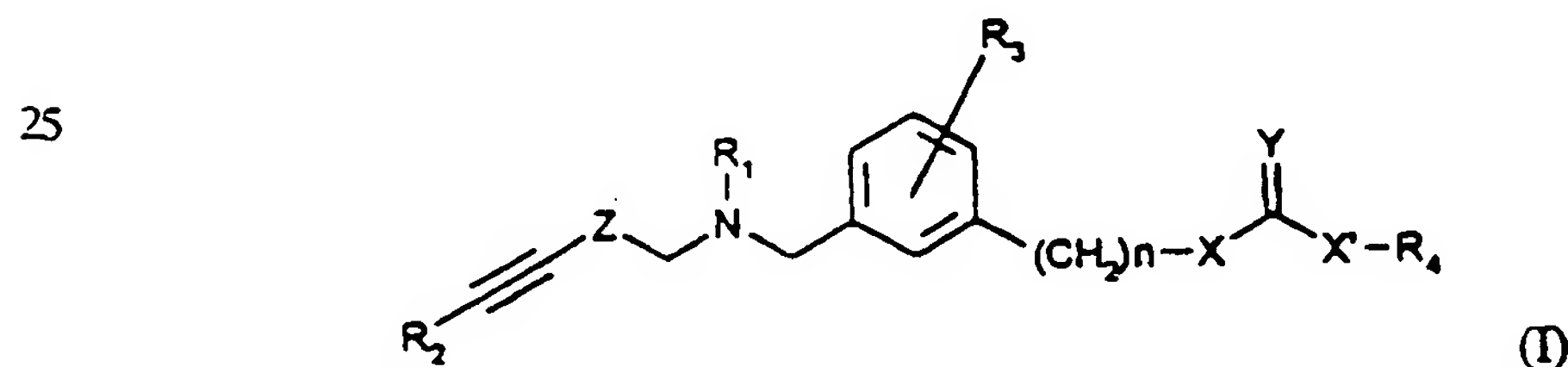
Par ailleurs, une thérapie alternative de l'hypercholestérolémie est l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme acétyl CoA: cholestérol acyltransférase (ACAT); les inhibiteurs d'ACAT sont susceptibles de diminuer la concentration de cholestérol plasmatique en inhibant l'absorption intestinale du cholestérol endogène et peuvent également avoir un effet direct sur le foie (en inhibant la sécrétion des VLDL) et sur la paroi artérielle.

L'inhibition de l'ACAT des macrophages de la paroi artérielle ralentit vraisemblablement la formation de cellules spumeuses, précurseurs des stries lipidiques et des lésions athérosclérotiques (O'Brien P.M., Sliskovic D.R. Curr Opin. Thera. Patents, 2, 507, 1992; Sliskovic D.R., White A.D., Trends Pharmacol. Sci., 12, 194, 1990).

Les composés de la présente invention sont des hypolipémiants/antiathéromateux qui agissent comme inhibiteurs de squalène époxydase, inhibiteurs d'ACAT et/ou antioxydants et qui pour certains d'entre eux peuvent combiner ces mécanismes d'action au sein d'une même molécule.

Les dérivés de la présente invention seuls ou associés à d'autres agents thérapeutiques trouvent leur utilité comme médicaments et plus particulièrement pour le traitement et la prévention de l'hypercholestérolémie, de l'hyperlipémie, de l'athérosclérose, des maladies liées à la déficience ou à toute anomalie des récepteurs à LDL, mais aussi des pathologies dans lesquelles une peroxydation ou tout autre forme d'oxydation lipidique jouent un rôle initiateur et/ou aggravant telles les cardiopathies ischémiques, la reperfusion d'organes, y compris transplantés, les pathologies ischémiques traumatiques ou dégénératives du système nerveux central ou périphérique, les maladies inflammatoires aiguës ou chroniques, les maladies auto-immunes et les maladies métaboliques telles que par exemple le diabète.

La présente invention concerne des dérivés de benzylamine répondant à la formule (I)



30 dans laquelle les différents substituants et radicaux ont les significations suivantes, étant entendu que le terme hydrocarboné désigne généralement des radicaux acycliques linéaires ou ramifiés tels que des radicaux alcoyle, alcényle ou alcynyle :

5 R_1 et R'_1 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydrocarboné contenant de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ou un cycloalkyle comprenant de 3 à 7 atomes de carbone.

10 R_2 représente un radical hydrocarboné contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué par un radical méthoxy, éthoxy, ou un résidu triméthylsilylé ou triéthylsilylé.

15 R_3 représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, un radical hydrocarboné comprenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, un radical hydroxy, thio, acyloxy (R'_3CO_2) alcoxy (R'_3O) ou alkylthio, dans lesquels R'_3 est un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.

20 R_4 représente un cycle aromatique, un cycloalkyle, un hétérocycle ou un radical hydrocarboné contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et pouvant lui-même être substitué par un cycle aromatique (tel qu'un phényle diversement substitué), un hétérocycle, un cycloalkyle ou un résidu silylé dans lequel le silicium est substitué par des radicaux R_5 , R_6 et R_7 .

25 R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un radical hydrocarboné ramifié ou linéaire contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou un résidu cycloalkyle contenant de 3 à 8 atomes de carbone ou un résidu aryle tel qu'un phényle.

30 R_7 représente un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical aryle ou alkylaryle dans lequel le groupement aryle peut être par exemple phényle, naphtyle, thiophène, furane, pyndine, éventuellement substitués par un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement une double liaison, un radical alcoxy (R'_6O), amino ($NR'_6R'_6$), alkylthio (SR'_6) [dans lesquels R'_6 est un hydrogène ou un radical alkyle], un halogène (fluor, chlore ou brome), un radical nitro ou un radical aryle.

35 Z représente un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 6 atomes de carbone, une triple liaison, une double liaison ($Z'CH=CHZ''$) de stéréochimie Z ou E dans laquelle Z' et Z'' identiques ou différents représentent

un atome d'hydrogène, un atome de fluor, ou un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ;

5 $n = 0, 1 \text{ ou } 2$;

X et X' identiques ou différents représentent O ou NR'_1

$Y = \text{O, S}$

10

Les composés de formule (I) contenant un ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères. Les racémiques et les énantiomères purs de ces composés font également partie de cette invention.

15 L'invention comprend également les sels, solvates (par exemple les hydrates) et bioprécurseurs de ces composés acceptables pour l'usage thérapeutique.

20 Parmi les sels acceptables pour l'usage thérapeutique des benzylamines de formule (I) on citera les sels formés par addition avec des acides organiques ou minéraux par exemple les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, fumarates, tartrates et maléates. L'expression "bioprécurseurs" telle qu'elle est utilisée dans la présente invention s'applique à des composés de formule (I) mais qui, administrés à un animal ou à un être humain, sont convertis dans l'organisme en un composé de formule (I).

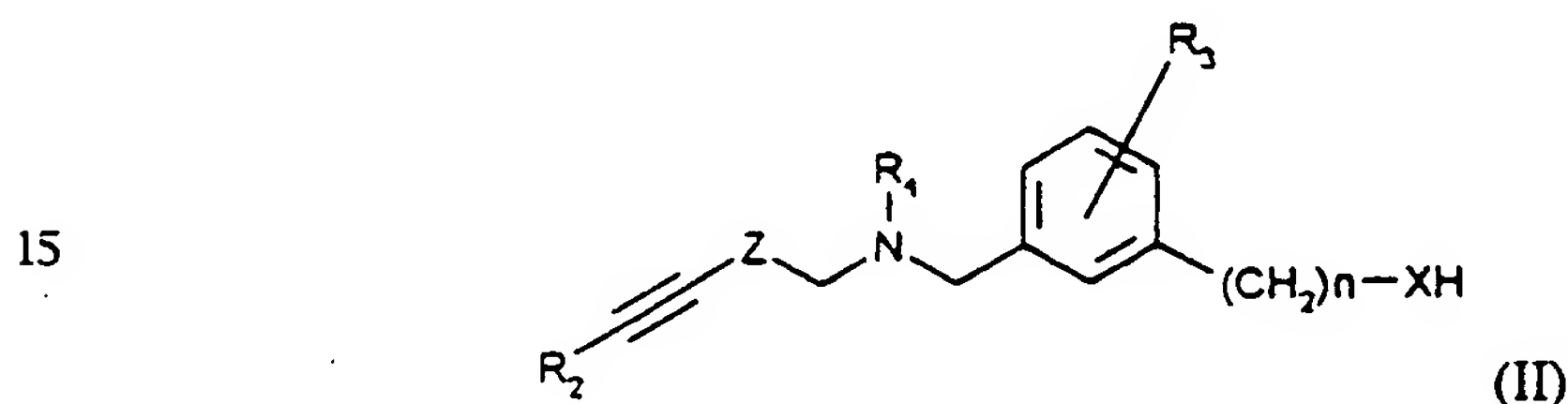
25

L'état antérieur de la technique dans ce domaine est illustré notamment par :

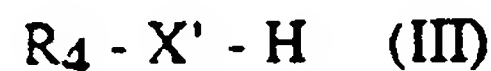
- Le brevet français 2.349 566 et le brevet européen 24 587 qui décrivent respectivement la naftifine et la terbinafine comme agents antimycotiques.
- 30 • Les demandes de brevet européen 0318860, 0395768 et 0448078 et la demande de brevet japonais JP 3251588 qui concernent des benzylamines comme inhibiteurs de squalène époxydase.
- 35 • La demande de brevet JP 05213923 qui concerne des dérivés thioamides comme inhibiteurs de squalène époxydase/hypercholestérolémiants.
- La demande de brevet français F 9309025 qui décrit de nouveaux dérivés de benzylamines silylées comme médicaments.

La présente invention décrit une nouvelle classe de dérivés de benzylamines qui se distinguent des dérivés les plus proches de l'art antérieur, non seulement par leur structure chimique originale mais aussi par leur profil biologique et leur mécanisme d'action puisque ces dérivés peuvent être indépendamment ou
5 simultanément inhibiteurs de squalène époxydase, inhibiteurs d'ACAT et antioxydants.

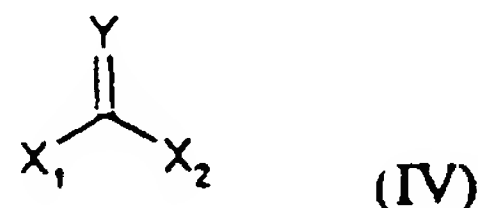
La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des
10 dérivés de formule générale (I), caractérisé en ce que l'on condense, un dérivé de formule générale (II)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , Z , n et X sont décrits comme précédemment, et un
20 dérivé de formule générale (III)



dans laquelle R_4 et X' sont décrits comme précédemment, avec un dérivé de
25 formule générale (IV)



30 dans laquelle Y est défini comme précédemment et X_1 , X_2 , identiques ou différents représentent chacun un groupe partant tel qu'un halogène (en particulier le chlore), un groupe O-alkyl (en particulier le groupe $OCCl_3$), un groupe succinimyl, phthalyl ou imidazole. La méthode de la présente invention comprend également l'utilisation de précurseurs ou analogues bien connus des
35 réactifs de formule générale (IV). C'est ainsi et à titre d'exemple que la condensation des intermédiaires (II) et (III) avec le phosgène ($ClCOCl$) peut également être avantageusement effectuée à l'aide du diphosgène ou du triphosgène selon une procédure bien connue de l'homme de métier.

Parmi les réactifs de formule (IV), le phosgène (ou triphosgène), le thiophosgène, le carbonyl diimidazole, le thiocarbonyl diimidazole, le trichlorométhyl chloroformate ou encore le N,N disuccinimidyl carbonate sont
5 plus particulièrement appréciés sans toutefois limiter la définition de réactif (IV) à ces seuls exemples.

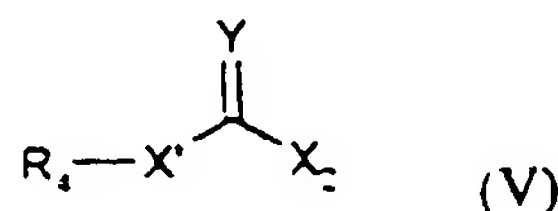
Les méthodes et techniques choisies pour la mise en oeuvre de la préparation des composés de formule générale (I) par condensation des dérivés de formules
10 générales (II) et (III) avec (IV) telles que le choix de l'ordre des réactifs, les temps de réaction, l'isolation ou/et la purification des intermédiaires, la température à différentes étapes de la condensation, la nature du ou des solvants, la présence de co-réactifs ou de catalyseurs et le choix des résidus X_1 et X_2 seront déterminés par la nature de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , X' , Y , Z et n .

15 C'est ainsi qu'une méthode particulièrement appréciée pour la préparation de dérivés de formule (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , X' , Z et n sont décrits comme précédemment et Y représente un oxygène consiste à faire réagir un intermédiaire de formule (II) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , X et Z sont décrits
20 comme précédemment avec du triphosgène en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire (triéthylamine par exemple) dans un solvant aprotique tel que par exemple un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme) ou un solvant oxygène tel que par exemple le THF ou le dioxanne à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant utilisé.

25 Cette première étape conduit à un intermédiaire qui peut être condensé directement avec un intermédiaire de formule générale (III), en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine à une température comprise entre 20 et 100°C en fonction du solvant utilisé pour conduire en une étape ou un produit
30 de formule générale (I).

Dans certain cas, il est recommandé d'isoler l'intermédiaire de la réaction issu de la condensation du dérivé de formule générale (II) avec le réactif de formule générale (IV), par filtration, évaporation ou distillation et de procéder ensuite à
35 la condensation de cet intermédiaire avec un dérivé de formule générale (III) dans un solvant anhydre et aprotique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane ou dichlorocétone), un solvant oxygéné (THF, dioxanne ou diméthoxycétone), le toluène, le DMF ou le DMSO, en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire à une température comprise entre 20 et 100°C.

- Dans le cas particulier des produits de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X' , Z , et n sont décrits comme précédemment et X représente NR'_1 alors que Y représente un oxygène, une variante particulièrement appréciée consiste à condenser les amines de formule générale (II) dans lesquelles X représente NR'_1 avec le chlorométhylchloroformate dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine à une température comprise entre 20 et 40°C, ou encore avec le N,N-disuccinimidyl carbonate dans le toluène pour conduire à un intermédiaire qui est directement condensé avec un dérivé de formule générale (III) dans un solvant tel que le toluène, le THF ou le dioxanne, en présence d'une amine tertiaire à une température comprise entre 25 et 80°C pour conduire au produit de formule générale (I) dans laquelle X représente NR'_1 et Y représente un oxygène.
- Une méthode particulièrement appréciée et faisant partie de la présente invention consiste à condenser initialement un dérivé de formule générale (III) dans laquelle R_4 et X' sont décrits comme précédemment avec un réactif de formule générale (IV) dans laquelle Y , X_1 et X_2 sont décrits comme précédemment suivi de la réaction de l'intermédiaire ainsi formé avec un dérivé de formule générale (II) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , X , Z et n sont décrits comme précédemment selon les méthodes et techniques bien connues par l'homme de métier pour ce type de préparation de carbonates, thiocarbonates, carbonates, thiocarbonates, urées et thiourées et qui ont été illustrées précédemment.
- Il faut également considérer comme faisant partie de cette invention les méthodes de préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , X , X' , Y , Z et n sont décrits comme précédemment qui mettent en oeuvre la condensation d'un dérivé de formule générale (II) avec des intermédiaires de formule générale (V) :



- 35 dans laquelle X' , Y , X_2 et R_4 sont décrits de façon à ce que les intermédiaires (V) soient des dérivés bien connus par l'homme de métier parce que préalablement décrits ou accessibles commercialement.

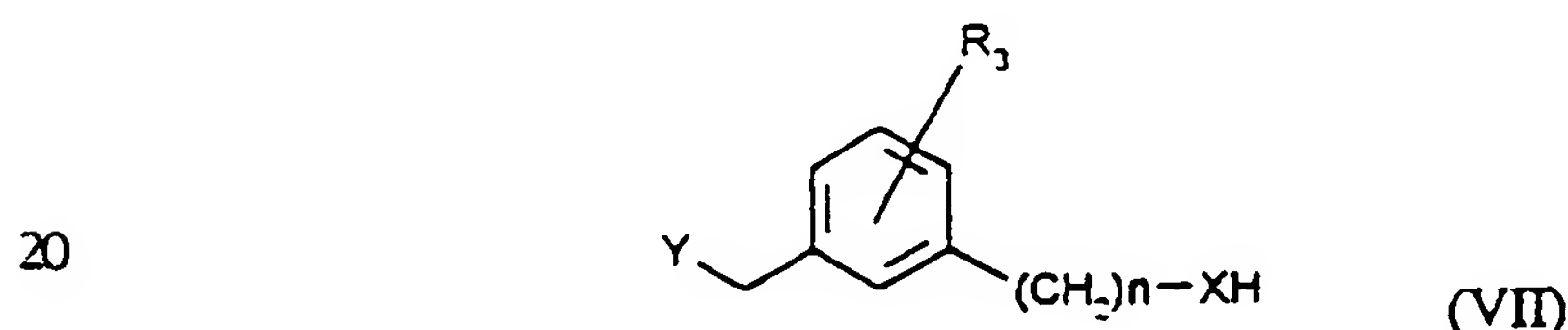
De même, la préparation de dérivés de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y et n sont décrits comme précédemment et X' représente NH

par condensation des intermédiaires de formule (II) dans laquelle X représente NH avec un dérivé de formule générale (VI) :

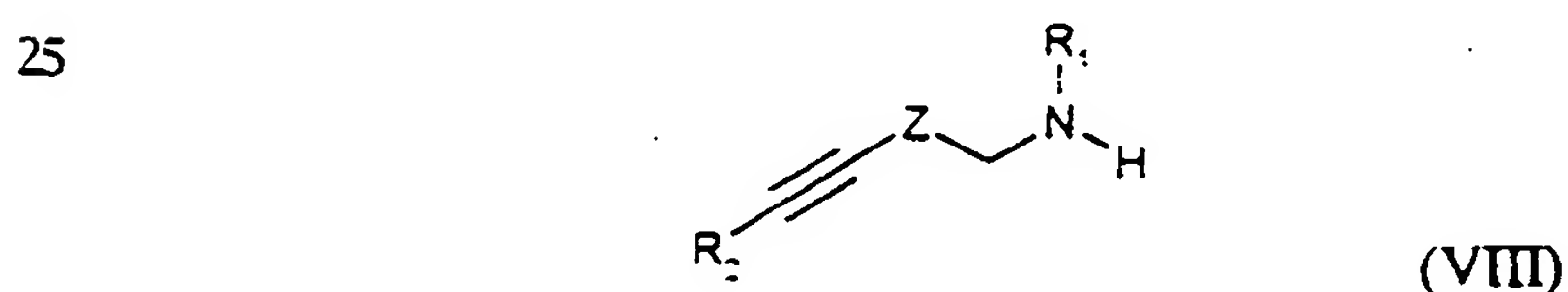


selon les méthodes et techniques bien connues pour la préparation d'amides, thioamides carbonates et thiocarbonates à partir d'isocyanates et d'isothiocyanates fait également partie de la présente invention.

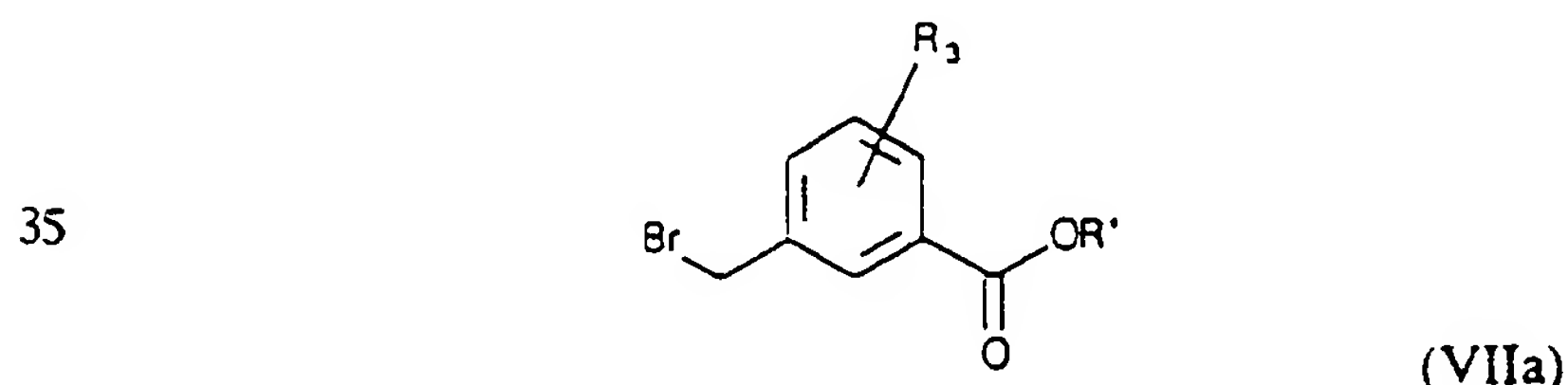
10 Les intermédiaires de formule générale (II) peuvent être préparés par condensation des composés de formule générale (VII) dans laquelle R_3 et n sont définis comme dans la formule générale (I), Y' est un groupe partant tel qu'un halogène (brome, chlore, iode), un mésylate, triflate ou tosylate et X' peut être équivalent à X ou X' est une fonction qui est un précurseur de X et qui pourra
15 être transformée en X tel que défini dans la formule (I), lors d'une étape ultérieure



avec des dérivés de formule générale (VIII) dans laquelle R_1 , R_2 et Z sont définis comme précédemment.



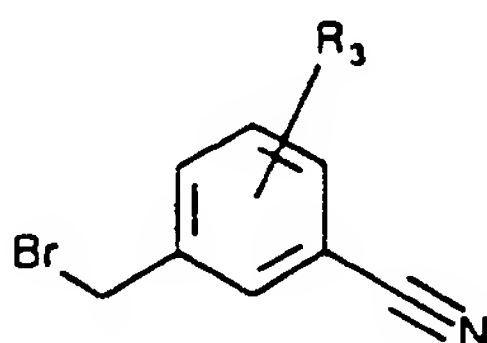
30 C'est ainsi que la préparation des intermédiaires de formule générale (II) dans lesquels $n=1$ et $X=O$ est préférentiellement réalisée par condensation d'un dérivé de formule (VIII) avec un bromure benzylique de formule (VIIa)



dans laquelle R_3 est défini comme dans la formule I et R' est un radical hydrogénocarboné linéaire comprenant de 1 à 4 atomes de carbone

(préférentiellement un radical méthyle) suivi de la réduction de la fonction ester avec un réducteur bien connu pour la transformation d'un ester en alcool primaire, tel que les hydrures de bore ou d'aluminium, une méthode préférée étant l'utilisation d'hydrures d'aluminium tels que l'hydrure de diisobutylaluminium ou LiAlH_4 .

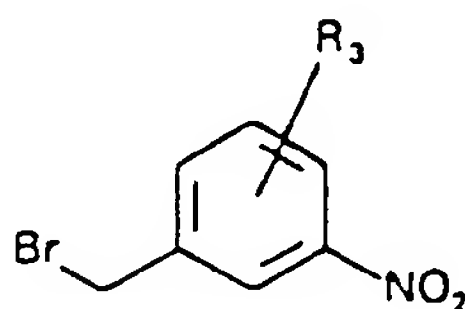
La préparation des intermédiaires de formule générale (II) dans lesquels R_1 , R_2 , R_3 , Z sont définis comme dans la formule générale (I) et dans lesquels $n=1$ et $\text{X}=\text{NR}_7$ est préférentiellement réalisée par condensation d'une amine (VIII) avec un bromure benzylique de formule (VIIb)



(VIIb)

suivi de la réduction de la fonction nitrile dont le protocole peut être choisi en fonction de la nature du radical R_7 ; c'est ainsi que pour préparer l'intermédiaire de formule (II) dans lequel R_7 est un hydrogène, la fonction nitrile de l'intermédiaire obtenu précédemment est traitée par l'hydrure de lithium et aluminium dans un solvant anhydre tel que l'éther ou le THF, à une température comprise entre -10°C et 30°C . Pour préparer l'intermédiaire de formule (II) dans lequel R_7 est un radical hydrocarboné (CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 ...), la fonction nitrile de l'intermédiaire obtenu comme précédemment est traitée par l'hydrure de diisobutylaluminium dans un solvant aprotique tel que le toluène à une température comprise entre -78°C et 0°C suivi d'une hydrolyse en milieu acide (HCl aqueux). L'aldéhyde ainsi obtenu est ensuite condensée avec une amine aliphatique primaire en présence d'un réducteur, selon une méthode bien connue de l'homme de métier comme "amination réductrice" pour laquelle on utilise préférentiellement un réducteur tel que le borohydrure de sodium (éthanol, 0°C à 40°C).

La préparation des intermédiaires de formule générale (II) dans lesquels R_1 , R_2 , R_3 et Z sont définis comme précédemment, $n=\text{zéro}$ et $\text{X}=\text{NCOR}'_7$ est préférentiellement réalisée par condensation d'une amine de formule (VIII) avec un bromure benzylique de formule (VIIc)

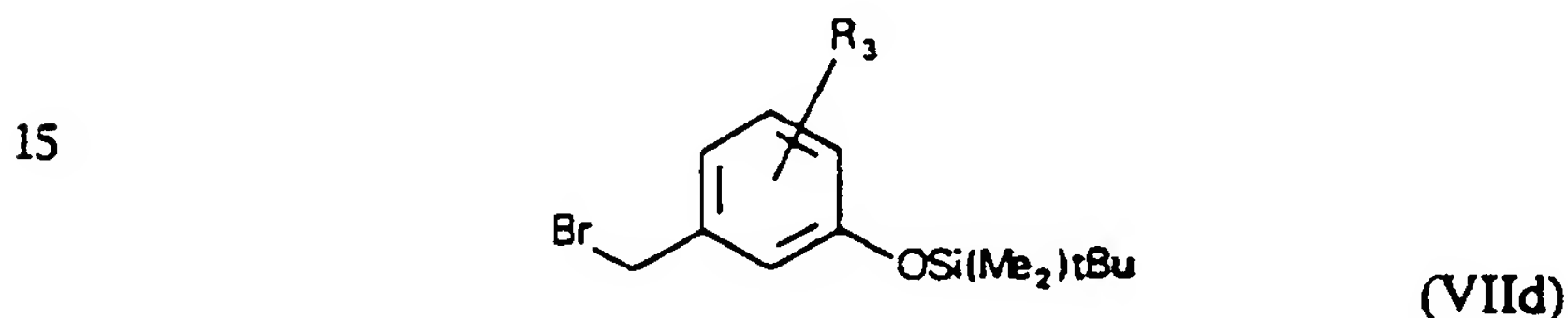


(VIIc)

suivi de la réduction de la fonction nitro en amine [par des méthodes appropriées et compatibles avec la nature des substituants et, en particulier, en

utilisant le chlorure d'étain hydraté dans l'éthanol ou l'isopropanol, à une température comprise entre 0° et 20°C] qui est ensuite acylée par les méthodes usuelles, c'est-à-dire en utilisant un chlorure d'acide ($R'7COCl$) ou un anhydride ($(R'7CO)_2O$) dans lesquels $R'7$ est décrit comme précédemment, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le chloroforme, l'acétonitrile ou le THF à une température comprise entre 0 et 25°C en présence ou non d'une base aminée telle que la triéthylamine, la di-isopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine.

La préparation des intermédiaires (II) dans lesquels $n=zéro$ et X est un atome d'oxygène est préférentiellement réalisée par condensation d'une amine de formule (VIII) avec un bromure benzylique de formule (VIIId) (préparé comme décrit dans J. Med. Chem. 35, 3509, 1992)



suivi de la déprotection de l'éther silylé par les méthodes connues pour ce type de déprotection telles que l'utilisation du fluorure de césium ou de tétrabutylammonium dans le THF ou l'utilisation d'un milieu acide tel que l'acide citrique dans un solvant polaire tel que l'éthanol.

Dans les cas particuliers où $n=2$, et X est un oxygène, les intermédiaires de formule générale (II) sont préparés par condensation d'une amine de formule générale (VIII) avec un composé de formule générale (VII) dans lequel Y' est un bon groupe partant tel qu'un brome ou un mésylate, $m \geq 2$ et X' est une forme protégée d'un alcool tel qu'un éther silylé, un éther tritylé, ou un éther tétrahydropyrannique, suivi de la déprotection de la fonction alcool qui sera dépendante du groupe protecteur choisi (cf. T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons. N.Y.. 1981).

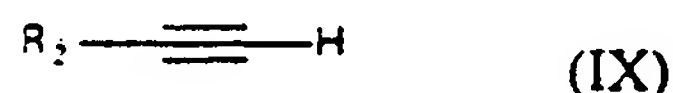
La préparation des intermédiaires de formule générale (II) par condensation des amines (VIII) avec les dérivés benzyliques de formule générale (II) dans lesquels Y' et R_3 sont décrits comme précédemment et où X' est un précurseur de X à titre divers comme illustré ci-dessus est généralement réalisée dans un solvant polaire aprotique tel que de DMSO, le DMF, le DME ou le THF, à une température comprise entre 0° et 50°C, en présence d'une base telle que $tBuOK$, K_2CO_3 , $KHCO_3$, Cs_2CO_3 , KOH ou $NaOH$, une méthode préférée étant l'utilisation de K_2CO_3 dans le DMF à 20°C.

Les amines de formule générale (VIII) sont préparées par différentes méthodes bien connues de l'homme de métier et qui sont adaptées de réactions utilisées

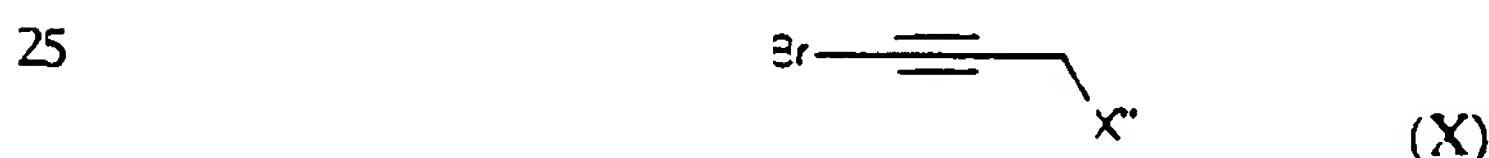
dans la chimie des acétylènes telles que décrites dans Brandsma, L. Preparative acetylenic chemistry (studies in organic chemistry, vol. 34) 2nd Ed., Elsevier, Amsterdam, 1988.

- 5 Quelques exemples des méthodes employées en fonction de la nature de Z sont décrites ici. Dans les cas particuliers où Z est une double liaison, les amines de formule générale (VIII) peuvent être préparées par les méthodes et techniques décrites dans J. Med. Chem. 27, 1539 (1984), Tetrahedron, 41, 5685 (1985), Tetrahedron Lett. 3145 (1989), Tetrahedron Lett. 29, 1509 (1989), J. Med. Chem. 34, 65-73 (1991) et Pestic. Sci. 31, 437 (1991) ainsi que dans la
10 demande de brevet européen 0 421 302 A2.

- Dans le cas particulier où Z représente une triple liaison, les amines de formule générale (VIII) peuvent être préparées par la méthode bien connue qui consiste à condenser un dérivé acétylénique terminal avec un bromo-1-acétylène en présence de chlorure ou d'iodure de cuivre (I) et de NH₂OH [cf. Proc. Chem. Soc., 340 (1963), Tetrahedron Lett., 1953 (1965), Synthesis, 3, 230 (1984), C.R. Acad. Sci. 260, 215 (1965)] ou en présence de palladium et CuI dans le THF [cf. Synth. Commun. 21, 977 (1991)]. C'est ainsi que les amines de
15 formule générale (VIII) dans lesquelles Z est une triple liaison sont préférentiellement préparées par condensation d'un dérivé acétylénique de formule générale (IX), suivant les méthodes décrites ci-dessus,
20



avec un bromure acétylénique de formule générale (X)



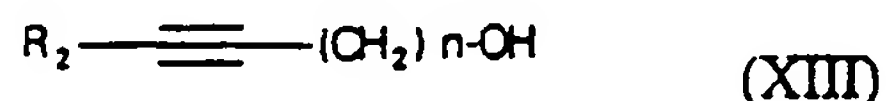
- dans lequel X'' représente le groupement NR₁ mais peut également représenter un radical hydroxyl. qui, après condensation de (IX) avec (X) pourra être transformé en NR₇ par les méthodes bien connues pour transformer un alcool propargylique en amine propargylique [cf. Bull. Soc. Chim. Fr., 4368 (1971), Ang. Chem. 87, 357 (1975), Tetrahedron Lett. 30, 3967 (1989), Tetrahedron Lett. 28, 2207 (1987)].
30

- Les amines de formule générale (VIII) dans lesquelles Z est un acétylène peuvent également être préparées par le même type de méthodes et techniques
35 mais en condensant un bromure acétylénique de structure (XI) avec un dérivé acétylénique terminal de structure (XII)



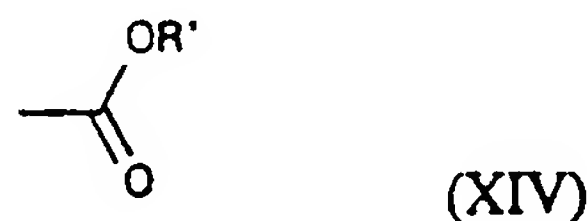
dans lesquelles R₂ et X'' sont décrits et manipulés comme précédemment.

Les amines de formule générale (VIII) dans lesquelles Z représente un radical hydrogénocarboné linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 4 atomes de carbone sont généralement préparées par transformation d'un alcool intermédiaire (XIII) dans lequel



R₂ est défini comme précédemment et n est compris entre 2 et 4 en amine souhaitée par exemple par substitution nucléophile du mésylate ou du triflate dérivé de l'alcool par l'azoture de sodium ou le phtalimide de potassium suivie d'une transformation de l'intermédiaire (azidure ou phtalimide) en amine par les méthodes décrites précédemment.

Une méthode alternative particulièrement appréciée pour préparer les amines de formule générale (VIII) dans lesquelles Z = CH₂-CH₂ consiste à traiter un ester de formule (XIV) dans lequel



R' est un alkyle ou un phényle avec un bromure propargylique (R₂C≡C-CH₂Br) dans lequel R₂ est décrit comme précédemment en présence du sel de sodium de l'hexaméthylidisilazane [cf. Tetrahedron Asymm., 2, 105 (1991), Tetrahedron Lett., 2433 (1973), Tetrahedron Lett. 4135 (1975)] suivi de l'hydrolyse de l'ester en acide, de l'activation de l'acide par le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la N-méthyl-morpholine, de la condensation du chlorure d'acide ainsi formé avec une amine (R₁NH₂ dans laquelle R₁ est défini comme précédemment) et réduction de l'amide ainsi formée par LiAlH₄.

Il faut souligner ici que les amines de formule générale (VIII) dans lesquelles R₂ et Z sont définis comme précédemment et R₁ est différent d'un hydrogène peuvent être également préparés à partir des amines de formule générale (VIII) dans lesquelles R₂ et Z sont définis comme précédemment et où R₁ représente un hydrogène par les méthodes classiques de monoalkylation des amines primaires (réaction avec un halogénure d'alkyle (R₁X où X = Br, Cl)) et par les méthodes classiques de formation d'une amide ou d'un carbamate adéquats suivi d'une réduction de l'amide ou du carbamate par réaction avec un réducteur tel que LiAlH₄.

Les dérivés de formule générale (III) dans lesquels R_4 représente un radical hydrocarboné substitué par un résidu silylé sont préparés par les techniques et méthodes bien connues de l'homme de métier et qui sont décrites dans "Silicon reagents in organic synthesis" (E.W. Colvin, Academic press, 1988), "The chemistry of organic silicon compounds" (S. Patai, Z. Rappoport, John Wiley, 1989) et "Silicon reagents for organic synthesis" (W.P. Weber, Springer-verlag, 1983). Les aminométhylsilanes ont été préparés préférentiellement par la méthode décrite par J.E. Noll et coll (J. Amer. Chem. Soc., 73, 3867, 1951) et une méthode particulièrement appréciée pour préparer les α -silanols a été décrite dans la demande de brevet GB2174993.

Doivent être également considérés comme faisant partie intégrale de la présente invention toutes les méthodes qui permettent de transformer un dérivé de formule générale (I) en un autre dérivé de formule générale (I). C'est ainsi que les thiocarbonates (I) dans lesquels Y représente un atome de soufre peuvent également être préparés à partir des dérivés de formule générale (I) correspondants dans lesquels Y représente un oxygène par réaction par exemple avec le réactif de Lawesson (cf par exemple Synthesis, 11, 936, 1983 Heterocycles, 19, 2283, 1982) P_2S_5 , P_4S_{10} (cf par exemple Annalen der Chemie, 746, 92, 1971). A titre d'exemple nonexclusif, citons également le cas des dérivés de formule générale (I) dans lesquels R_3 représente un groupe hydroxyl : ces produits peuvent être préparés à partir d'autres dérivés de formule générale (I) dans lesquels R_3 représente un radical acyloxy ($R'_3 CO_2$) ou alcoxy ($R'_3 O$) par les méthodes et techniques bien connues pour ce type de transformation. On comprendra donc que dans certaines des transformations ci-dessus, il peut être nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes sensibles éventuels de la molécule en question afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation des groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits dans "Protective Groups in Organic Synthesis" ed. J.F. McOwie. Plenum Press. 1973 et dans T.W. Greene. "Protective Groups in Organic Synthesis". John Wiley & Sons, 1981. Les groupes protecteurs peuvent être enlevés lors de toute étape ultérieure appropriée, en utilisant les méthodes et techniques également décrites dans les références citées précédemment.

Lorsque l'on désire isoler un composé selon l'invention à l'état de sel, par exemple à l'état de sel formé par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale (I) par un acide approprié de

préférence en quantité équivalente, ou par le sulfate de créatinine dans un solvant approprié.

- 5 Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de stéréoisomères, ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.
- 10 Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de mélange racémique ou sous forme d'énantiomères que ce soit par synthèse énantiosélective ou par résolution. Les composés de formule (I) possédant au moins un centre asymétrique peuvent par exemple être séparés en leurs
- 15 énantiomères par les techniques habituelles telle que la formation de paires diastéréomériques par formation d'un sel avec un acide optiquement actif tel que l'acide (-) di-p-toluoyl-l-tartrique, l'acide (+) di-p-toluoyl-tartrique, l'acide (+) camphor sulfonique, l'acide (-) camphor sulfonique, l'acide (+) phénylpropionique, l'acide (-) phénylpropionique, suivie par cristallisation
- 20 fractionnée et régénération de la base libre.

D'une façon générale, les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes habituelles, par exemple par cristallisation (en particulier lorsque les composés de formule (I) sont isolés sous forme de sel), chromatographie ou

25 extraction.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

30

35

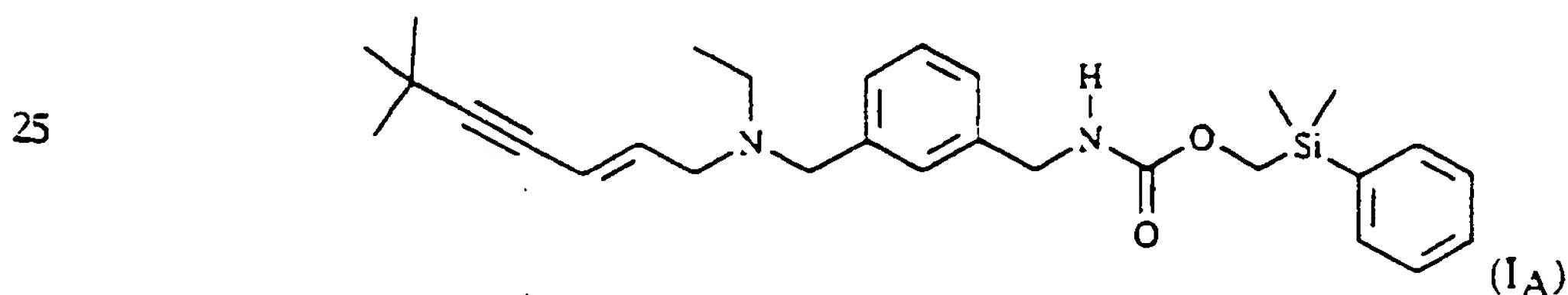
Mode opératoire général s'appliquant aux exemples A à E

5 A une solution (1M) d'amine ou d'alcool et de triphosgène (1/3 éq.) dans le dioxanne est additionnée de la triéthylamine (1 éq.) puis le milieu est agité à la température ambiante ou au reflux jusqu'à la disparition complète des produits de départ en chromatographie couche mince (CCM).

10 L'alcool (1.2éq.) ou l'amine (1.2éq.) en solution (1M) dans le dioxanne et de la triéthylamine (1 éq.) sont alors ajoutés au milieu réactionnel puis la solution résultante est agitée à la température ambiante ou au reflux jusqu'à la disparition complète de l'isocyanate ou du chlorure de carbamoyle formé intermédiairement (CCM).

15 Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'ether et lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Une purification "éclair" de l'huile brute obtenue sur colonne de silice permet d'obtenir les composés décrits dans les exemples A à E.

20 Exemple A: Synthèse du 1-[(phenyl-dimethyl-silyl)-methyl]-3-[(E)-3-{N-ethyl-N (6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-aminomethyl}-benzyl]-carbamate I_A



30 Ce composé est obtenu à partir de la (E)-N-ethyl-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-3-(aminomethyl)-benzylamine (500mg; 1.75mmoles) et d'hydroxyméthyl-phényldiméthylsilane (350mg; 2.1mmoles; 1.2éq.) selon le mode opératoire général décrit précédemment.

a) Formation de l'isocyanate: chauffage au reflux pendant 2 heures

35 b) Formation de I_A : température ambiante pendant 2 heures

Une purification "éclair" de l'huile obtenue sur colonne de silice (90/10 Ether de Pétrole/Ether Ethylique) permet d'obtenir dans la fraction majoritaire le produit attendu sous la forme d'une huile jaune claire (450mg; 54%).

IR (Film, cm⁻¹): 3335; 2980; 2190; 1714; 1539; 1255; 865

RMN (CDCl₃, 200 MHz, ppm)

7.60-7.10; M; 9H;
 5 6.10; td: 1H; 17.8/6.4Hz;
 5.65; td: 1H; 17.8/1.2Hz;
 4.94; brs; 2H;
 4.32; d; 2H; 6 Hz;
 4.00; s; 2H;
 3.56; s; 2H;
 10 3.12; dd: 2H; 6.4Hz;
 2.57; q; 2H; 7.2Hz;
 1.25; s; 9H;
 1.05; t; 3H; 7.2Hz;
 0.05; s; 6H.

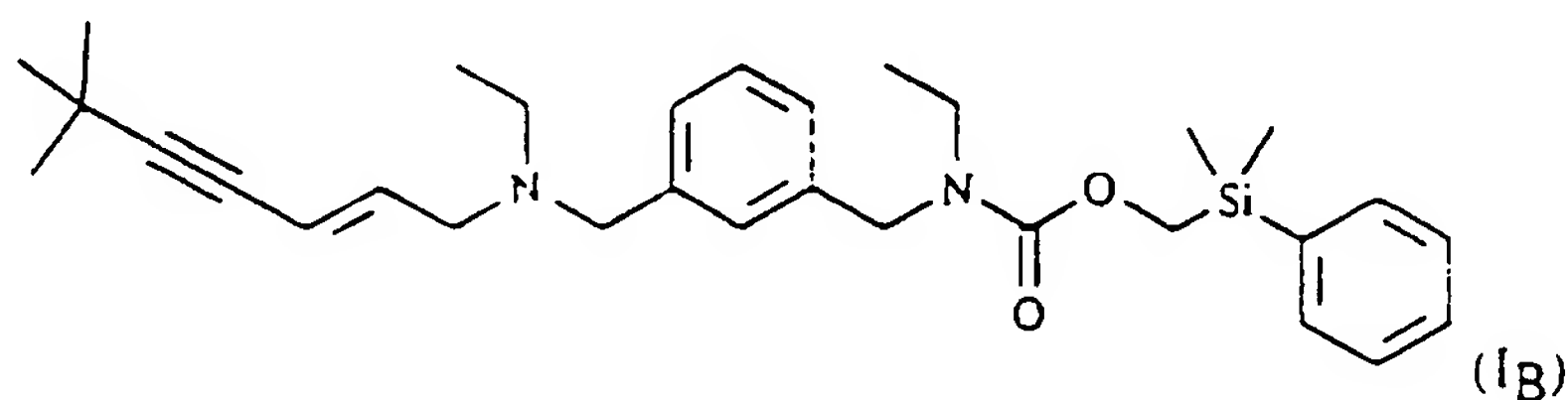
15 Analyse Élémentaire pour : C₂₉H₄₀N₂O₂Si

	C	H	N
Calculées	73.06	8.46	5.88
Trouvées	74.13	8.72	5.79

20

Exemple B: Synthèse du 1-[(phenyl-dimethyl-silyl)-methyl]-3-[(E)-3-{N-ethyl-N (6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-aminomethyl}-(N'-ethyl)-benzyl]-carbamate Ig

25



30

35 Ce composé est obtenu à partir de la (E)-N-ethyl-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-3-(N-ethyl-aminomethyl)-benzylamine (350mg; 1.12mmoles) et d'hydroxyméthyl-phényldiméthylsilane (225mg; 1.34mmoles; 1.2éq.) selon le mode opératoire général décrit précédemment.

a) Formation du chlorure de carbamoyle: chauffage au reflux pendant 3 heures

b) Formation de Ig : chauffage au reflux pendant 3 heures

Une purification "éclair" de l'huile obtenue sur colonne de silice (90/10 Ether de Pétrole/Ether éthylique) permet d'obtenir dans la fraction majoritaire le produit attendu sous la forme d'une huile jaune claire (250mg, 45%).

5 IR (Film, cm⁻¹): 2980; 2190; 1700; 1255; 865

RMN (CDCl₃, 200 MHz, ppm)

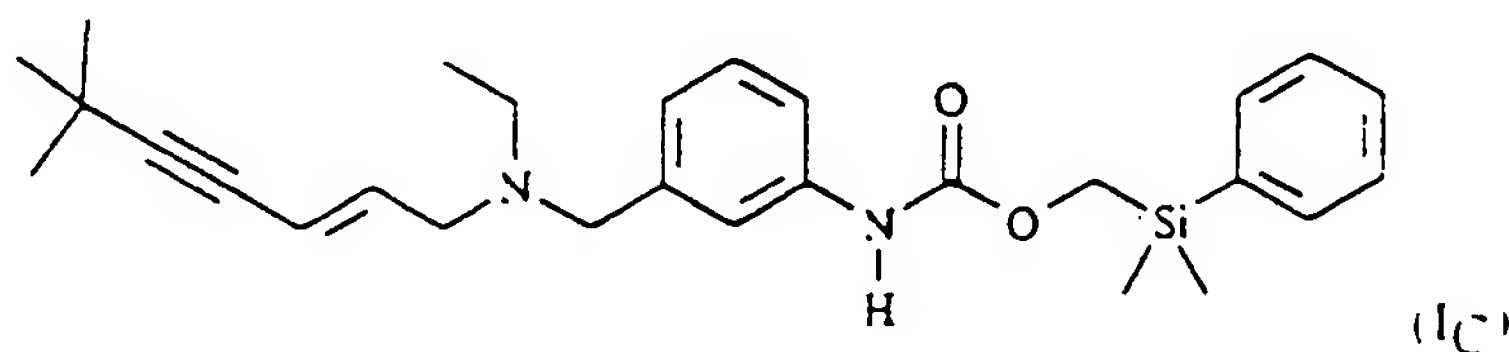
7.60.-6.95; M; 9H;
 10 6.10; td; 1H; 17.8/6.4Hz;
 5.65; td; 1H; 17.8/1.2Hz;
 4.42; brs; 2H;
 4.00; brs; 2H;
 3.55; s; 2H;
 3.40-3.10; brm; 2H;
 15 3.07; dd; 2H; 6.4Hz;
 2.57; q; 2H; 7.2Hz;
 1.25; s; 9H;
 1.01; t; 3H; 7.2Hz;
 0.45-0.25; m; 6H.

20 Analyse Élémentaire pour : C₃₁H₄₄N₂O₂Si

	C	H	N
Calculées	73.76	8.79	5.55
Trouvées	73.74	8.84	5.25

25 Exemple C: Synthèse du 1-[(phenyl-dimethyl-silyl)-methyl]-3-[(E)-3-{N-ethyl-N (6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-aminomethyl}-phenyl]-carbamate IC

30



35

Ce composé est obtenu à partir de la 3-[(E)-N-ethyl-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)]-aniline (300mg; 1.06mmoles) et de l'hydroxyméthyl-

phényldiméthylsilane (210mg; 1.27mmoles; 1.2éq.) selon le mode opératoire général décrit précédemment.

a) Formation de l'isocyanate: température ambiante pendant 15 minutes

5 b) Formation de IA : chauffage au reflux pendant 5 heures

Une purification "éclair" de l'huile obtenue sur colonne de silice (95/5 Ether de Pétrole/Acétate d'éthyle) permet d'obtenir dans la fraction majoritaire le produit attendu sous la forme d'une huile jaune claire (98mg, 20%).

10 IR (Film, cm-1): 3330; 2970; 2190; 1711; 1539; 1210; 840.

RMN (CDCl₃, 200 MHz, ppm)

7.63-6.95; m; 9H;

6.60; brs; 1H;

15 6.10; td; 1H; 16.1/6.2Hz;

5.68; d; 1H; 16.1Hz;

4.06; s; 2H;

3.55; s; 2H;

3.11; d; 2H; 6.2Hz;

2.52; q; 2H; 7.0Hz;

20 1.25; s; 9H;

1.01; t; 3H; 7.0Hz;

0.42; s; 6H.

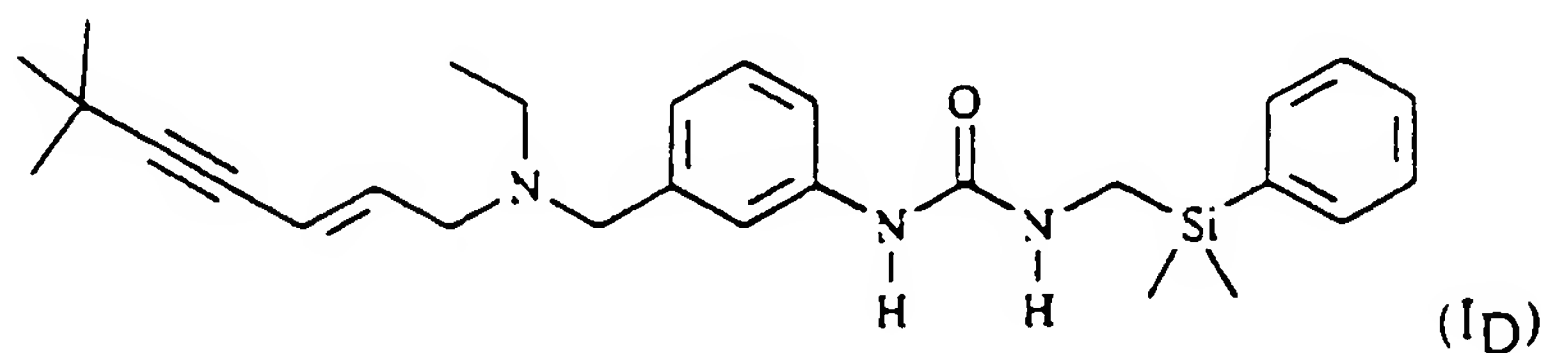
25 Analyse Élémentaire pour : C₂₈H₃₉N₂O₂Si

	C	H	N
Calculées	72.68	8.28	6.05
Trouvées	72.04	8.02	5.87

30

Exemple D: Synthèse du 1-[(phenyl-dimethyl-silyl)-methyl]-3-[(E)-3-{N-ethyl-N (6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-aminomethyl}-phenyl]-uree ID

35



Ce composé est obtenu à partir de la 3-[(E)-N-ethyl-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)]-aniline (300mg; 1.06mmoles) et de la (phényldiméthylsilyl)-methyl-amine (210mg; 1.27mmoles; 1.2éq.) selon le mode opératoire général décrit précédemment.

a) Formation de l'isocyanate: température ambiante pendant 15 minutes

b) Formation de IA : chauffage au reflux pendant 4 heures

Une purification "éclair" de l'huile obtenue sur colonne de silice (70/30 Ether de Pétrole/Acétate d'éthyle) permet d'obtenir dans la fraction majoritaire le produit attendu sous la forme d'une huile jaune claire (230, 47%).

IR (Film, cm-1): 3330; 2970; 2190; 1650; 1255; 1115; 865

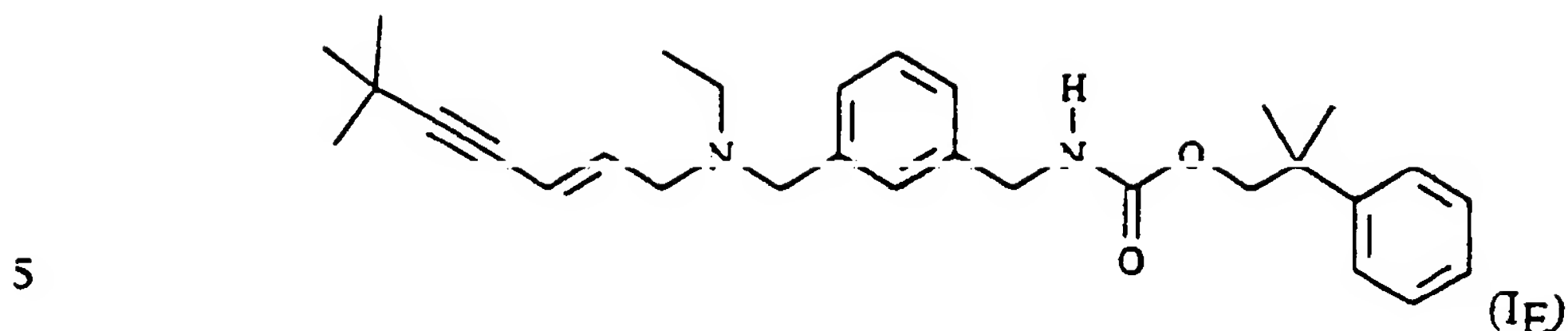
RMN (CDCl₃, 200 MHz, ppm)

7.58-6.95; m; 9H;
6.60; brs; 1H;
6.10; td; 1H; 16.1/6.2Hz;
5.68; d; 1H; 16.1Hz;
4.73-4.63; m; 1H;
3.55; s; 2H;
3.11; d; 2H; 6.2Hz;
2.93; d; 2H; 5.2Hz;
2.52; q; 2H; 7.0Hz;
1.25; s; 9H;
1.01; t; 3H; 7.0Hz;
0.35; s; 6H.

Analyse Élémentaire pour : C₂₈H₃₉N₃OSi

		C	H	N
30	Calculées	72.84	8.51	9.10
	Trouvées	73.29	8.53	9.07

Exemple E: Synthèse du 1-[(methyl-2-phenyl-2-propyl)-3-[(E)-3-{N-ethyl-N (6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-aminomethyl}-benzyl]-carbamate I_E



10 Ce composé est obtenu à partir de la (E)-N-ethyl-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-ynyl)-3-(aminométhyl)-benzylamine (500mg; 1.75mmoles) et du méthyl-2-phényl-2-propanol (315mg; 2.1mmoles; 1.2éq.) selon le mode opératoire général décrit précédemment.

a) Formation de l'isocyanate: température ambiante pendant 15 minutes

b) Formation de LA : chauffage au reflux pendant 15 heures avec 1 éq. de triéthylamine puis pendant 6 heures avec 1 éq. d'hydruure de sodium.

15 Une purification "éclair" de l'huile obtenue sur colonne de silice (80/20 Ether de Pétrole/Acétate d'éthyle) permet d'obtenir dans la fraction majoritaire le produit attendu sous la forme d'une huile jaune claire (200mg, 25%).

IR (Film, cm-1): 3317; 2980; 2190; 1722; 1522; 1255; 865

20 RMN (CDCl₃, 200 MHz, ppm)

7.60-7.10; M; 9H;

6.10; td; 1H; 17.8/6.4Hz;

5.65; td; 1H; 17.8/1.2Hz;

4.94; brs; 2H;

25 4.32; d; 2H; 6 Hz;

4.00; s; 2H;

3.56; brs; 2H;

3.12; brd; 2H; 6.4Hz;

2.57; q; 2H; 7.2Hz;

1.33; s; 6H;

30 1.20; s; 9H;

1.05; t; 3H; 7.2Hz.

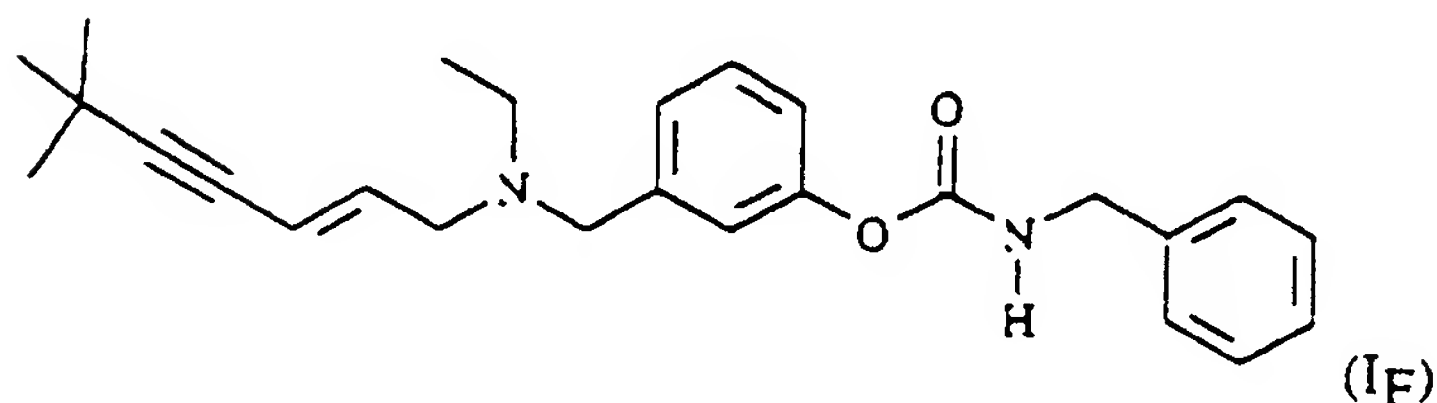
Analyse Élémentaire pour : C₃₀H₄₀N₂O₂

35		C	H	N
	Calculées	78.22	8.75	6.08
	Trouvées	77.09	8.55	6.05

Exemple F: Synthèse du chlorhydrate du 1-[(E)-3-{N-ethyl-N (6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-aminomethyl}phenyl]-3-(benzyl)-carbamate IF

5

10



15 A une solution de (E)-N-ethyl-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-3-hydroxybenzylamine (500mg; 1.34mmoles) et de benzylisocyanate (294mg; 2.21mmoles; 1.2éq) dans le dioxanne est additionnée de la triéthylamine (3.68mmoles, 2éq.). Le milieu résultant est alors agité 1 heure à la température ambiante puis il est dilué dans l'éther et lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée.

20 Une purification "éclair" de l'huile obtenue sur colonne de silice (80/20 Ether de Pétrole/Acétate d'éthyle) permet d'obtenir dans la fraction majoritaire le produit attendu sous la forme d'une huile jaune claire (350mg, 47%). Le sel chlorhydraté est obtenu par traitement avec une solution d'éther saturée en acide chlorhydrique.

IR (KBr, cm-1): 3230; 2970; 2500; 2190; 1740; 1529; 1230; 700

25 RMN (CDCl₃, 200 MHz, ppm)

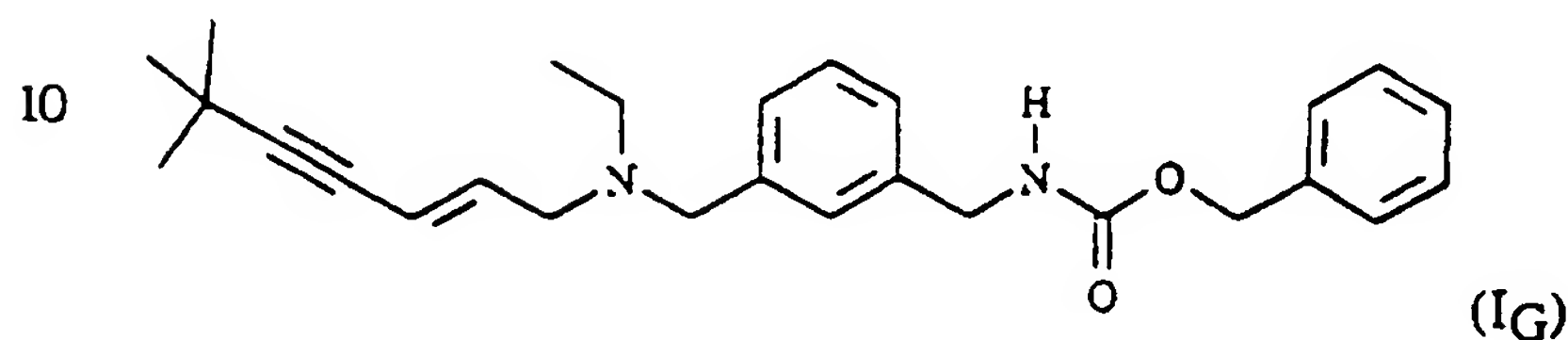
12.8; brm; 1H
 7.50-7.15; M; 9H;
 6.35-6.15; brm; 1H;
 5.80; brd; 1H; 16.1Hz;
 30 5.50; brm; 1H
 4.32; d; 2H; 6 Hz;
 4.10; brm; 2H;
 3.75-3.40; brm; 2H;
 3.25-2.85; brm; 2H;
 1.05; t; 3H; 7.2Hz;
 35 1.23; s; 9H.

Analyse Élémentaire pour : C₂₆H₃₃ClN₂O₂

	C	H	N
Calculées	70.81	7.54	6.35
Trouvées	69.68	7.62	6.01

5

Exemple G : Synthèse du 1-[benzyl]-3-[(E)-3-{N-ethyl-N (6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)}-aminomethyl}benzyl]-carbamate I_G



15 A une solution de (E)-Nethyl-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-3-(aminomethyl)-benzylamine (500mg; 1.75mmoles) et de chlorogormiate de benzyle (360mg; 2.1mmoles; 1.2éq) dans le diosanne est additionnée de la triéthylamine (3.5mmoles, 2éq). Le milieu résultant est alors agité 2 heures à la température ambiante puis il est dilué dans l'ether et lavé avec

20 de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée.

Une purification "éclair" de l'huile obtenue sur colonne de silice (80/20 Ether de Pétrole/Acétate d'éthyle) permet d'obtenir dans la fraction majoritaire le produit attendu sous la forme d'une huile jaune claire

25 (212mg, 29 %).

IR (KBr, cm⁻¹): 3330; 2990; 2190; 1705; 1522; 1259; 700

RMN (CDCl₃, 200 MHz, ppm)

7.40-7.10; M; 9H:

6.10; td; 1H; 17.8/6.4Hz:

30 5.65; td; 1H; 17.8/1.2Hz:

5.14; s; 2H

5.10-5.00; brs; 1H

4.37; d; 2H; 6 Hz:

3.54; s; 2H:

3.12; brd; 2H; 6.4Hz:

35 2.57; q; 2H; 7.2Hz:

1.20; s; 9H:

1.05; t; 3H; 7.2Hz.

Analyse Élémentaire pour : $C_{27}H_{34}N_2O_2$

	C	H	N
Calculées	77.48	8.19	6.69
5 Trouvées	76.11	8.02	6.50

Evaluations pharmacologiques

1 - Etude d'inhibition de la squalène époxydase de porc in vitro :

10

L'étude a été réalisée selon la technique décrite par M. Bai et G.D. Prestwich (Arch. Biochem. Biophys., 293, 305-313, 1992).

Dans ces conditions et à titre d'exemple, les composés I_A et I_F ont été caractérisés comme inhibiteurs de squalène époxydase avec des IC₅₀
15 respectivement de 0.2 et 0.1 μ M.

2 - Etude de l'oxydation des microsomes de foie de rat

L'étude a été réalisée selon la technique décrite dans la référence
20 "Antioxidative properties of harmane and carboline Alkaloids", Susanna Y.H. Tse, I-Tong Mak and Benjamin F. Dickens. Biochemical Pharmacology, Vol 42, N°3, pp. 459-464, 1991.

Principe

25

En présence de Fe³⁺ et d'ADP, l'acide dihydroxyfumérique (DHF) subit une autoxydation qui génère des radicaux libres oxygénés.

Ces derniers entraînent la peroxydation des lipides microsomaux hépatiques.
30 Cette dernière est mesurée selon la technique à l'acide thiobarbiturique (formation des TBARS, thiobarbituric acid reactant species, ex : MDA ou Malondialdéhyde). Dans ces conditions et à titre d'exemple, les dérivés I_A et I_B se sont montrés antioxydants avec un IC₅₀ de 5 μ M.

35 3 - Etude de l'inhibition de l'ACAT

L'activité inhibitrice de l'ACAT (enzyme acétylCoA-cholesterol O-acyltransférase) des composés a été évaluée in vitro suivant la procédure de H- Chauton et al. (Analytical Biochemistry, 173, 436-439, 1988).

Dans ces conditions et à titre d'exemple, le composé I_D a été caractérisé comme inhibiteur de l'ACAT avec un IC_{50} de 7 μM .

- 5 La présente invention concerne également les médicaments constitués par au moins un composé de formule (I) à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale, topique
10 ou toute autre voie d'administration.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé
15 à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

20 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces
25 compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de
30 préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent
35 également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles

qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

5 Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

10 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

15 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active, de préférence de 1 mg à 50 mg.

20 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention [dans ces exemples, le terme "composant actif" désigne un ou plusieurs (généralement un) des composés de formule (I) selon la présente invention] :

25 Comprimés

On peut les préparer par compression directe ou en passant par une granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est préféré mais il peut ne pas convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

30 *A - Par compression directe*

	mg pour 1 comprimé
composant actif	10,0
cellulose microcristalline B.P.C.	89,5
stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
	100,0

35

On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 μ m de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à l'aide de poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres

résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

5 *B - Granulation au mouillé*

	mg pour un comprimé
composant actif	10,0
lactose Codex	74,5
amidon Codex	10,0
10 amidon de maïs prégelatinisé Codex	5,0
stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
Poids à la compression	100,0

- On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 μ m et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon prégelatinisé. On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulés, on sèche, on tamise et on mélange avec le stéarate de magnésium. Les granulés lubrifiés sont mis en comprimés comme pour les formules par compression directe. On peut appliquer sur les comprimés une pellicule de revêtement au moyen de matières filmogènes appropriées, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

Capsules

	mg pour une capsule
composant actif	10,0
*amidon 1500	89,5
stéarate de magnésium Codex	<u>0,5</u>
30 Poids de remplissage	100,0

*une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd. Orpington, Kent, Royaume Uni.

- On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 μ m et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure n°2 sur une machine à remplir appropriée. On peut préparer d'autres unités de dosage en modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est nécessaire, en changeant la dimension de la capsule.

Sirop

		mg par dose de 5 ml
	composant actif	10,0
5	saccharose Codex	2750,0
	glycérine Codex	500,0
	tampon)	
	arôme)	
	colorant)	q.s.
10	préservateur)	
	eau distillée	5,0

- On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.

Suppositoires

	Composant actif	10.0 mg
20	*Witepsol H15 complément à	1,0 g

*Marque commercialisée pour Adeps Solidus de la Pharmacopée Européenne.

On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.

25 Liquide pour administration par injection intraveineuse

		g/l
	composant actif	2,0
	eau pour injection Codex	complément à 1000,0

- On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des sels tampons appropriés. On prépare la solution, on la clarifie et on l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut également stériliser la solution par filtration et introduire en ampoule stérile dans des conditions aseptiques. La solution peut être introduite dans les ampoules en atmosphère gazeuse.

Cartouches pour inhalation

	g/cartouche
composant actif micronisé	1.0
5 lactose Codex	39.0
Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules avant mélange avec du lactose pour comprimés dans un mélangeur à haute énergie. Le mélange pulvérulent est introduit en capsules de gélatine dure n°3 sur une machine à encapsuler appropriée. Le contenu des	
10 cartouches est administré à l'aide d'un inhalateur à poudre.	

Aérosol sous pression à valve doseuse

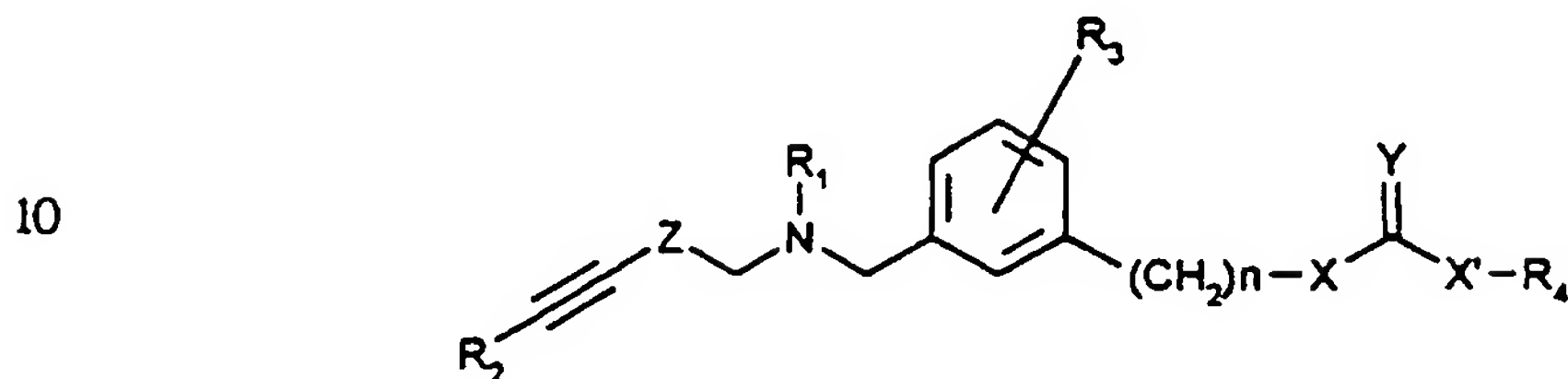
	mg/dose	pour 1 boîte
composant actif micronisé	0.500	120 mg
15 acide oléique Codex	0.050	12 mg
trichlorofluorométhane pour usage pharmaceutique	22.25	5,34 g
dichlorodifluorométhane pour usage pharmaceutique	60,90	14.62 g
20 Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules. On mélange l'acide oléique avec le trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et on introduit dans la solution à l'aide d'un mélangeur à haut effet de cisaillement le médicament micronisé. La suspension est introduite en quantité mesurée dans des boîtes		
25 aérosol en aluminium sur lesquelles on fixe des valves doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg de la suspension ; le dichlorodifluorométhane est introduit dans les boîtes par injection au travers des valves.		

De façon générale, les composés pharmaceutiques objet de la présente invention sont utiles pour le traitement et la prévention des

30 mycoses et autres infections d'origines fongiques, par exemple dues à trichophyton quinckeanum, microsporum canis, aspergillus fumigatus, sporotrichium schenkii ou candida albicans.

Revendications :

5 1. Nouveaux composés répondant à la formule générale (I)



(I)

15

dans laquelle,

R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical hydrocarboné contenant de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ou un cycloalkyle comprenant de 3 à 7 atomes de carbone.

20

R_2 représente un radical hydrocarboné contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué par un radical méthoxy, éthoxy, ou un résidu triméthylsilylé ou triéthylsilylé.

25

R_3 représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, un radical hydrocarboné comprenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, un radical hydroxy, thio, acyloxy ($\text{R}'_3\text{CO}_2$) alcoxy ($\text{R}'_3\text{O}$) ou alkylthio, dans lesquels R'_3 est un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.

30

R_4 représente un cycle aromatique, un cycloalkyle, un hétérocycle ou un radical hydrocarboné contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et pouvant lui-même être substitué par un cycle aromatique (tel qu'un phényle diversement substitué), un hétérocycle, un cycloalkyle ou un résidu

35

silylé dans lequel le silicium est substitué par des radicaux R_5 , R_6 et R_7 .

R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un radical hydrocarboné ramifié ou linéaire contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou un résidu

cycloalkyle contenant de 3 à 8 atomes de carbone ou un résidu aryle tel qu'un phényle.

5 R₇ représente un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical aryle ou alkylaryle dans lequel le groupement aryle peut être par exemple phényle, naphthyle, thiophène, furane, pyridine, éventuellement substitués par un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié
10 comprenant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement une double liaison, un radical alcoxy (R'₆O), amino (NR'₆R'₆), alkylthio (SR'₆) [dans lesquels R'₆ est un hydrogène ou un radical alkyle], un halogène (fluor, chlore ou brome), un radical nitro ou un radical aryle.

15 Z représente un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 6 atomes de carbone, une triple liaison, une double liaison (Z'CH=CHZ'') de stéréochimie Z ou E dans laquelle Z' et Z'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor, ou un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ;

20 n = 0, 1 ou 2 ;

X et X' identiques ou différents représentent O ou NR'₁ où R'₁ représente un atome d'hydrogène, un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical cycloalkyle comprenant
25 de 3 à 7 atomes de carbone,

Y = O, S

30 Les composés de formule (I) contenant un ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères. Les racémiques et les énantiomères purs de ces composés font également partie de cette invention.

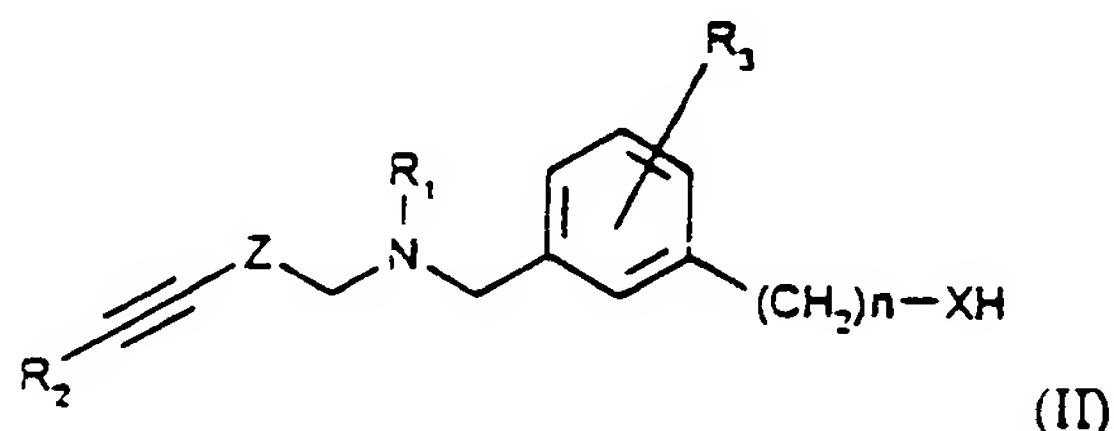
L'invention comprend également les sels, solvates (par exemple les hydrates) et bioprécurseurs de ces composés acceptables pour l'usage thérapeutique.

35 2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X est un oxygène ou représente NH.

3. Composés selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisés en ce que n représente 1 ou zéro.

4. Composés selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que Y représente un oxygène.
- 5 5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que R₃ représente un hydrogène et R₂ représente un tbutyle.
6. Composés selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que R₄ représente un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié substitué par un groupement silylé défini comme Si R₅R₆R₇.
- 10 7. Composés selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisés en ce que Z représente une double liaison de stéréochimie E.
- 15 8. Procédé de préparation des composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que l'on condense un dérivé de formule générale (II)

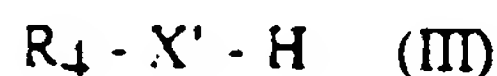
20



25

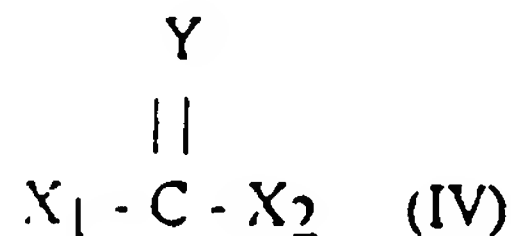
dans laquelle R₁, R₂, R₃, Z, n et X sont décrits comme dans la formule générale (I) et un dérivé de formule (III) :

30



dans laquelle X' et R₄ sont décrits comme dans la formule (I) avec un dérivé de formule générale (IV)

35



dans laquelle Y est défini comme précédemment et X₁, X₂, identiques ou différents, représentent chacun un groupe partant tel qu'un halogène, un groupe

O-alkyl (en particulier le groupe OCCl_3), un groupe succinimyl, phatyl ou imidazole.

- 5 9. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédient actif, un dérivé de formule (I), selon l'une des revendications 1 à 7, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable comme médicament.
- 10 10. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédient actif, un dérivé de formule (I), selon l'une des revendications 1 à 7, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable pour le traitement tant préventif que curatif de l'athérosclérose.
- 15 11. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédient actif, un dérivé de formule (I), selon l'une des revendications 1 à 7, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable pour le traitement et la prévention des mycoses et autres infections d'origines fongiques (par exemple dues à *trichophyton quinckeanum*, *microsporum canis*, *aspergillus fumigatus*, *sporotrichium schenkii* ou *candida albicans*).

20

25

30

35

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

**établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche**

FA 499703
FR 9404801

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,A	EP-A-0 421 302 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) * revendication 1 *	1
A	EP-A-0 180 994 (SYNTEX (U.S.A.) INC.) * revendications 1,17 *	1,9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
		C07C A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
7 Novembre 1994		Kapteyn, H
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>----- A : membre de la même famille, document correspondant</p>		